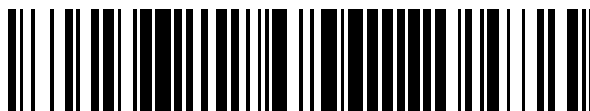


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 827**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/82** (2006.01)

**A61K 8/49** (2006.01)

**A61Q 19/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2011 PCT/EP2011/072180**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2012 WO12080075**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2011 E 11802883 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020 EP 2651897**

54 Título: **Proceso para despigmentar materiales de queratina utilizando compuestos de tiopiridinona**

30 Prioridad:

**14.12.2010 FR 1060474**

**21.12.2010 US 201061425258 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**12.11.2020**

73 Titular/es:

**L'ORÉAL (100.0%)**

**14, rue Royale  
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**MARAT, XAVIER**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 792 827 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Proceso para despigmentar materiales de queratina utilizando compuestos de tiopiridinona

5 La presente invención se refiere a un proceso de tratamiento cosmético en particular para despigmentar y/o blanquear la piel que emplea al menos un compuesto de tipo tiopiridinona.

10 En varios períodos de su vida, determinadas personas desarrollan manchas más oscuras y/o más coloreadas en la piel, y más especialmente en las manos, lo que le da a la piel un aspecto heterogéneo. Estas manchas se deben, en particular, a una alta concentración de melanina en los queratinocitos ubicados en la superficie de la piel.

El uso de sustancias despigmentantes tópicas inocuas que muestren una buena eficacia es especialmente deseable para tratar manchas pigmentarias.

15 El mecanismo de formación de pigmentación de la piel, es decir, de la formación de melanina, es particularmente complejo e implica, esquemáticamente, las etapas principales siguientes:

Tirosina ---> Dopa ---> Dopaquinona ---> Dopacromo ---> Melanina

20 La tirosinasa (monofenol-dihidroxiL-fenilalanina:oxígeno oxidorreductasa EC 1.14.18.1) es la enzima esencial implicada en esta serie de reacciones. Cataliza, en particular, la reacción que convierte la tirosina en dopa (dihidroxifenilalanina) en virtud de su actividad de hidroxilasa, y la reacción que convierte la dopa en dopaquinona en virtud de su actividad de oxidasa. Esta tirosinasa actúa solo cuando se encuentra en forma madura, bajo la acción de determinados factores biológicos.

25 Se reconoce que una sustancia es despigmentante si actúa directamente sobre la vitalidad de los melanocitos epidérmicos, en los que tiene lugar la melanogénesis, y/o si interfiere con una de las etapas de la biosíntesis de melanina, ya sea inhibiendo una de las enzimas implicadas en la melanogénesis, o insertándose como un análogo estructural de uno de los compuestos químicos de la cadena de síntesis de melanina, que entonces puede bloquearse asegurando así la despigmentación.

30 Se conocen como agentes despigmentantes de la piel la arbutina, la niacinamida y el ácido kójico. El documento JP05124924 describe derivados de 2-tiopiridinona que tienen propiedades de inhibición de la producción de melanina. Este documento no describe tiripidona con una función amida en la posición 3.

35 Se han buscado sustancias que muestren una acción despigmentante eficaz, en particular superior a la de la arbutina, la niacinamida y el ácido kójico.

40 A este respecto, el solicitante ha encontrado, de forma sorprendente e inesperada, que determinados compuestos de tiopiridinona muestran una buena actividad despigmentante, incluso a baja concentración.

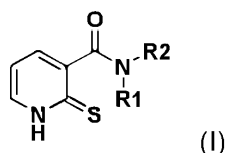
45 Por lo tanto, el objeto de la invención es un proceso cosmético no terapéutico para despigmentar, aclarar y/o blanquear materiales de queratina, en particular la piel, que comprende la aplicación de una composición cosmética que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I) tal como se define más adelante.

La invención también se refiere al uso cosmético no terapéutico de un compuesto de fórmula (I) como agente blanqueante, aclarante y/o despigmentante para materiales de queratina, en particular la piel.

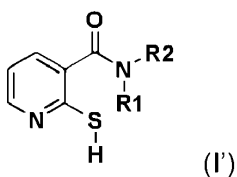
50 Los compuestos utilizados según la invención permiten despigmentar y/o aclarar eficazmente, o incluso blanquear, la piel de seres humanos. En particular, están concebidos para su aplicación en la piel de personas que muestren manchas de pigmentación marrones o manchas de senescencia, o en la piel de personas que desean combatir la aparición de un color marrón producido por melanogénesis.

55 También pueden permitir la despigmentación y/o el aclarado del vello corporal, las pestañas, el cabello y también los labios y/o las uñas.

Por lo tanto, los compuestos utilizados según la invención corresponden a la fórmula (I) o (I') siguientes:



60



en las que:

R<sub>1</sub> denota un radical elegido de entre:

- 5
- a) un átomo de hidrógeno;
  - b) un grupo alquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ramificado o insaturado C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más grupos OR<sub>3</sub>;
- 10

R<sub>2</sub> denota un radical elegido de entre:

- 15
- a) un grupo alquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ramificado o C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cíclico, opcionalmente interrumpido con uno o más átomos de oxígeno, y/o que opcionalmente contiene uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos de entre:

- i) -OR<sub>3</sub>,
  - ii) -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>,
  - iii) -CONHR<sub>3</sub>,
  - iv) -COOR<sub>3</sub>;
- 20

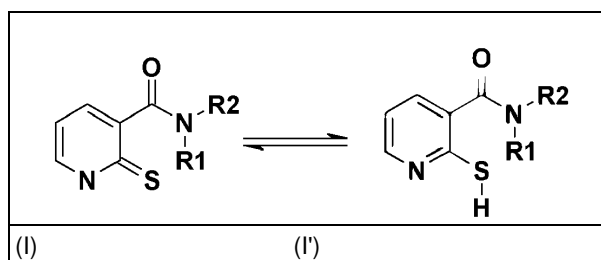
- b) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
  - c) un grupo alquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- 25

en los que R<sub>3</sub> denota un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado;

en los que R<sub>4</sub> denota un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado.

y también sus sales, sus isómeros ópticos y sus racematos.

35 El compuesto (I') es la forma tautómera del compuesto (I) cuando existe un equilibrio tautomérico según el esquema siguiente:



40 Las sales de los compuestos de fórmula (I) o (I') comprenden las sales no tóxicas convencionales de dichos compuestos, tales como las formadas a partir de ácido o de base.

Como sales del compuesto de fórmula (I) o (I'), cuando comprende un átomo de nitrógeno cuaternizable, se pueden mencionar:

- 45
- a) las sales obtenidas mediante la adición del compuesto (I) o (I') con un ácido inorgánico, en particular seleccionado de entre ácido clorhídrico, ácido bórico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y ácido tetrafluorobórico;
  - b) o las sales obtenidas por adición del compuesto (I) o (I') con un ácido orgánico, en particular seleccionado de entre ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido cítrico,
- 50

ácido glucónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido tereftálico, ácido metilsulfónico, ácido etilsulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico y ácido tríflico.

5 También se pueden mencionar las sales obtenidas mediante la adición del compuesto de fórmula (I) o (I') (cuando comprende un grupo ácido) con una base inorgánica, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de amonio, hidróxido de magnesio, hidróxido de litio y carbonatos o hidrogenocarbonatos de sodio, de potasio o de calcio, por ejemplo;

10 o con una base orgánica, tal como una alquilamina primaria, secundaria o terciaria, por ejemplo trietilamina o butilamina. Esta alquilamina primaria, secundaria o terciaria puede comprender uno o más átomos de nitrógeno y/u oxígeno y, por lo tanto, puede comprender, por ejemplo, una o más funciones de alcohol; se pueden mencionar, en particular, 2-amino-2-metilpropanol, etanolamina, trietanolamina, 2-dimetilaminopropanol, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol y 3- (dimetilamino)propilamina.

15 También se pueden mencionar aminoácidos tales como, por ejemplo, lisina, arginina, guanidina, ácido glutámico o ácido aspártico.

Ventajosamente, las sales de los compuestos de fórmula (I) o (I') (cuando comprenden un grupo ácido) se pueden seleccionar de entre sales de metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de sodio, de potasio, de calcio o de magnesio; y sales de amonio.

Ventajosamente, las sales de los compuestos de fórmula (I) o (I') (cuando comprenden un átomo de nitrógeno cuaternizable) se pueden seleccionar de entre haluros tales como cloruro o bromuro; y citratos, acetatos, succinatos, fosfatos, lactatos y tartratos.

25 Los solvatos aceptables de los compuestos descritos en la presente invención comprenden solvatos convencionales tales como los formados durante la preparación de dichos compuestos como resultado de la presencia de disolventes. A modo de ejemplo, se pueden mencionar los solvatos resultantes de la presencia de agua o de alcoholes lineales o ramificados tales como etanol o isopropanol.

30 Los isómeros ópticos son en particular enantiómeros y diastereoisómeros.

Preferentemente, los grupos lineales o ramificados se pueden seleccionar de entre: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo y eicosilo.

40 Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener, de forma conocida, haciendo reaccionar ácido 2-mercaptónico y una amina de fórmula  $\text{HNR}_1\text{R}_2$  (en la que  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  tienen los significados descritos anteriormente), en particular en presencia de una base tal como carbonildiimidazol.

45 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden obtener, de forma conocida, haciendo reaccionar ácido 2-mercaptónico o ácido 2-clorónico con una amina de fórmula  $\text{HNR}_1\text{R}_2$  (en la que  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  tienen los significados descritos anteriormente), en particular en presencia de un agente para activar ácidos carboxílicos según los procedimientos convencionales para activar ácidos (descritos, por ejemplo, en Comprehensive Organic Transformation por R. Larock, publicado por Wiley VCH, en el capítulo Interconversion of nitriles, carboxylic acids and derivatives). Se utiliza preferentemente un agente para activar ácidos carboxílicos que posibilite formar un cloruro de ácido (por ejemplo, utilizando cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, o 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenamina) o formar un anhídrido mixto (utilizando cloroformatos de alquilo), o carbodiimidias o cianofosfato de dietilo para formar carbamimidatos o acilfosfonatos (Phosphorus in organic synthesis-XI, Amino acids and peptides-XXI, Reaction of diethyl phosphorocyanide with carboxylic acids. A new synthesis of carboxylic esters and amides, Tetrahedron, 32, 1976, 2211-2217).

50 Cuando se utiliza ácido 2-clorónico como reactivo de partida, la cloroamida obtenida se utiliza después en una reacción de intercambio entre cloro y azufre por medio de reactivos tales como NaSH, tiourea, tiosulfato de sodio o ácido tioacético (en medio básico).

55 Los compuestos de fórmula (I) o (I') se describen en los documentos siguientes: EP-A-298752, WO03/014062, EP-A-298752, FR-A-2349591, FR-A-2555450, WO 03/014062 y WO 2008/012532 y en las publicaciones

60 - artículo de A. Monge, V. Martínez-Merino; Synthesis of 2-substituted 3-Oxoisothiazolo[5,4-b]pyridines; J. heterocyclic. Chem, 22, 1353 (1985).

- artículo de A. Dunn, R. Norrie; Synthesis of pyrido-1,3-thiazines; Zeitschrift fur chemie 1988, vol 28, N° 6, p. 212/214.

65 - S. Andreae; J. Parkt. Chem 339 (1997) 152-158;

- S. Gorsuch; Biorganic & Medicinal Chemistry 17 (2009) 467-474.

- A. Monge et al.; J. Heterocyclic Che. 25 y 23 (1988).

- M. Pregnotato; Il Farmaco 55 (2000) 669-679.

Los compuestos de la fórmula (I) o (I') tienen los significados siguientes:

R<sub>1</sub> denota un radical elegido de entre:

a) un átomo de hidrógeno;

b) un grupo alquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ramificado o insaturado C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más grupos OR<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> denota un radical elegido de entre:

a) un grupo alquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ramificado o C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cíclico, opcionalmente interrumpido con uno o más átomos de oxígeno, y/o que opcionalmente contiene uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos de entre:

i) -OR<sub>3</sub>,

ii) -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>,

iii) -CONHR<sub>3</sub>,

iv) -COOR<sub>3</sub>;

b) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

c) un grupo alquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

en los que R<sub>3</sub> denota un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado;

en los que R<sub>4</sub> denota un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado.

y también sus sales, sus solvatos, sus isómeros ópticos y sus racematos.

Preferentemente, los compuestos de fórmula (I) o (I') tienen los significados siguientes:

R<sub>1</sub> denota un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo;

R<sub>2</sub> denota un radical elegido de entre:

a) un grupo alquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ramificado o C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> cíclico, opcionalmente interrumpido con un átomo de oxígeno y/o que opcionalmente contiene un grupo -CONH<sub>2</sub> y/u opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo;

b) un grupo fenilo;

c) un grupo alquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales hidroxilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

y también sus sales, sus solvatos y sus isómeros ópticos, y sus racematos.

De forma más preferida, los compuestos de fórmula (I) o (I') tienen los significados siguientes:

R<sub>1</sub> denota un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>2</sub> denota un grupo hidrocarburo alquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ramificado o C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cíclico, opcionalmente interrumpido con un átomo de oxígeno y/o que opcionalmente contiene un grupo -CONH<sub>2</sub> y/u opcionalmente sustituido

con un grupo hidroxilo; un grupo fenilo; o un grupo alquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con un radical fenilo a su vez opcionalmente sustituido con uno o más radicales hidroxilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

y también sus sales, sus solvatos y sus isómeros ópticos, y sus racematos.

5 El objeto de la invención es también los compuestos novedosos de fórmulas (Ia) y (Ia') correspondientes a los de fórmula (I) o (I')

en las que:

10 - cuando R<sub>1</sub> denota un átomo de hidrógeno, entonces R<sub>2</sub> denota un radical elegido de entre alquilos insaturados C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, alquilos saturados C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> lineales o C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> ramificados, sustituidos con uno o más grupos -OR<sub>3</sub> idénticos o diferentes, y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-arilos sustituidos con uno o más grupos -OR<sub>3</sub> idénticos o diferentes, en los que R<sub>3</sub> denota un grupo hidrocarburo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o insaturado C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>;

15 - cuando R<sub>1</sub> denota un grupo alquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ramificado o insaturado C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más grupos -OR<sub>3</sub>, entonces R<sub>2</sub> denota un radical elegido de entre:

20 a) un grupo alquilo saturado C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> ramificado o C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cíclico, opcionalmente interrumpido con uno o más átomos de oxígeno, y/o que opcionalmente contiene uno o más grupos -OR<sub>3</sub> idénticos o diferentes,

en los que R<sub>3</sub> denota un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo, opcionalmente hidroxilado, saturado lineal C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;

25 y los compuestos siguientes tal como se definen en la reivindicación 9,

y también sus sales, sus isómeros ópticos y sus racematos.

30 con la condición de que: cuando R<sub>1</sub> denota un átomo de hidrógeno, entonces R<sub>2</sub> no denota un radical elegido de alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

Preferentemente, para los compuestos novedosos de las fórmulas (Ia) y (Ia'):

35 - cuando R<sub>1</sub> denota un átomo de hidrógeno, entonces R<sub>2</sub> denota un radical elegido de entre alquilos C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> insaturados, alquilos saturados C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> lineales o C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> ramificados, sustituidos con uno o más grupos -OR<sub>3</sub> idénticos o diferentes, y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-fenilos sustituidos con uno o más grupos -OR<sub>3</sub> idénticos o diferentes, en los que R<sub>3</sub> denota un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o insaturado C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>;

40 - cuando R<sub>1</sub> denota un grupo alquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ramificado o insaturado C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más grupos -OR<sub>3</sub>, entonces R<sub>2</sub> denota un radical elegido de entre:

a) un grupo alquilo saturado C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> ramificado o C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cíclico, opcionalmente interrumpido con uno o más átomos de oxígeno, y/o que opcionalmente contiene uno o más grupos -OR<sub>3</sub> idénticos o diferentes,

45 en los que R<sub>3</sub> denota un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo, opcionalmente hidroxilado, saturado C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado,

y también sus sales, sus isómeros ópticos y sus racematos.

50 Preferentemente, para los compuestos novedosos de fórmulas (Ia) y (Ia'):

- cuando R<sub>1</sub> denota un átomo de hidrógeno, entonces R<sub>2</sub> denota un radical elegido de entre alquilos saturados C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> lineales o C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> ramificados, sustituidos con uno o más grupos -OR<sub>3</sub> idénticos o diferentes, y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-fenilos sustituidos con uno o más grupos -OR<sub>3</sub> idénticos o diferentes, en los que R<sub>3</sub> denota un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o insaturado C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>;

55 - cuando R<sub>1</sub> denota un grupo alquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ramificado o insaturado C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más grupos -OR<sub>3</sub>, entonces R<sub>2</sub> denota un radical elegido de entre:

60 a) un grupo alquilo saturado C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> ramificado o C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cíclico, opcionalmente interrumpido con uno o más átomos de oxígeno, y/o que opcionalmente contiene uno o más grupos -OR<sub>3</sub> idénticos o diferentes,

en los que R<sub>3</sub> denota un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado, opcionalmente hidroxilado.

65

Preferentemente, para los compuestos novedosos de fórmulas (Ia) y (Ia'):

R<sub>1</sub> denota un átomo de hidrógeno y R<sub>2</sub> denota un radical elegido de entre:

- 5 a) un grupo alquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ramificado o C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> cíclico, sustituido con uno o más grupos hidroxilo, y opcionalmente interrumpido con un átomo de oxígeno, o

R<sub>1</sub> denota un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo; y R<sub>2</sub> denota un radical elegido de entre:

- 10 a) un grupo alquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ramificado o C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> cíclico, sustituido con uno o más grupos hidroxilo, y opcionalmente interrumpido con un átomo de oxígeno.

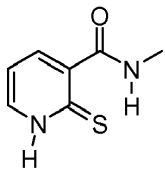
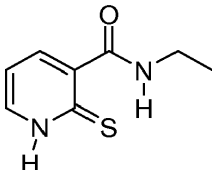
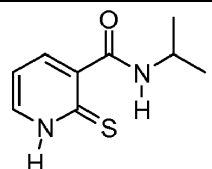
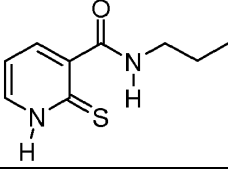
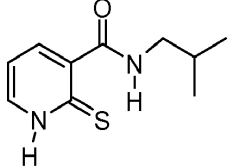
15 Preferentemente, para los compuestos novedosos de fórmulas (Ia) y (Ia'):

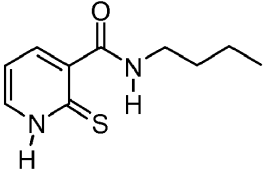
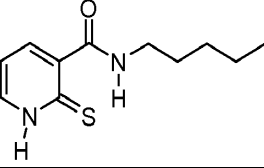
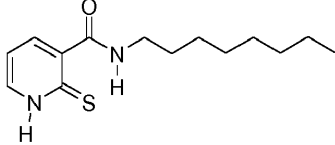
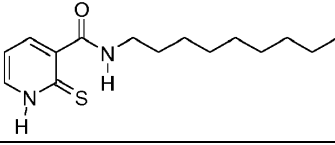
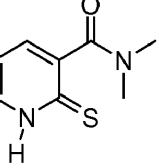
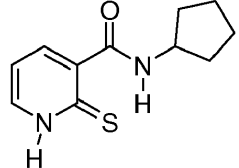
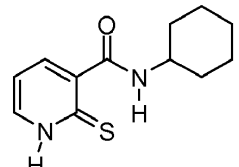
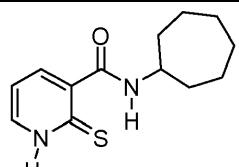
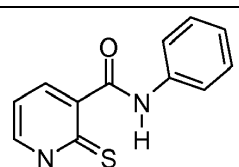
R<sub>1</sub> denota un átomo de hidrógeno y R<sub>2</sub> denota un grupo hidrocarburo alquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ramificado o C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cíclico, opcionalmente interrumpido con un átomo de oxígeno y opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, o

- 20 R<sub>1</sub> denota un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

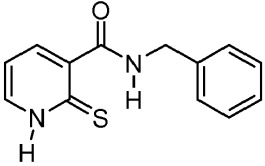
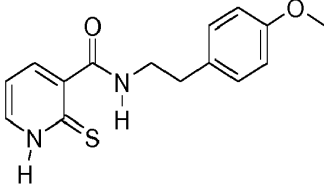
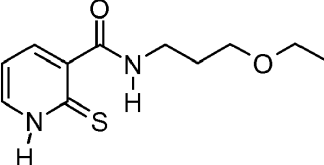
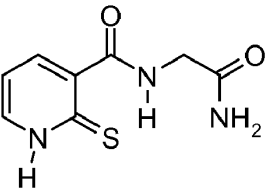
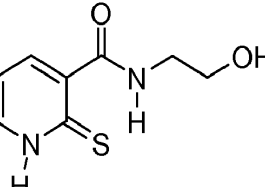
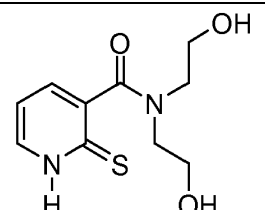
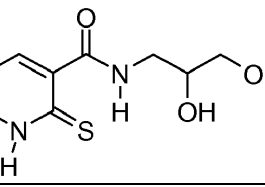
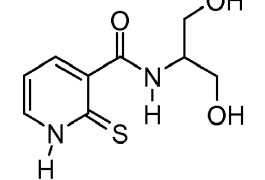
R<sub>2</sub> denota un grupo hidrocarburo alquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ramificado o C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cíclico, opcionalmente interrumpido con un átomo de oxígeno y opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo.

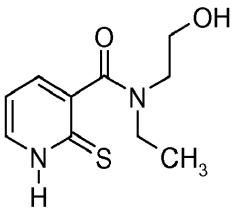
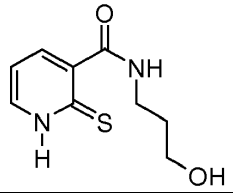
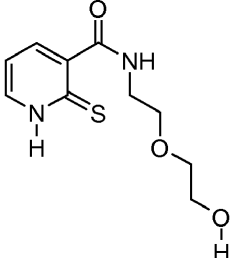
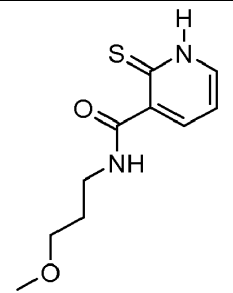
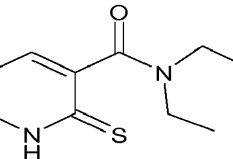
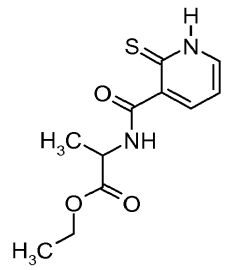
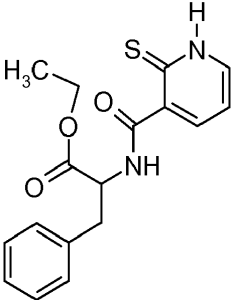
- 25 Entre los compuestos de fórmula (I), se utilizan preferentemente los compuestos siguientes:

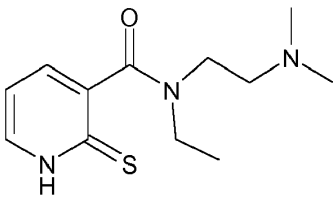
Nº	Estructura	Denominación química	Nº CAS
1		N-metil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	91859-74-4
2		N-etil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	91859-75-5
3		N-isopropil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	91859-76-6
4		N-propil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	330667-56-6
5		N-(2-metilpropil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	1100027-79-9

Nº	Estructura	Denominación química	Nº CAS
6		N-butil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	65282-55-5
7		N-pentil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	330667-57-7
8		N-octil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	91859-77-7
9		N-nonil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	1031149-44-6
10		N,N-dimetil-2-mercaptonicotinamida	121650-19-9
11		N-ciclopentil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	1099928-42-3
12		N-ciclohexil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	91859-78-8
13		N-cicloheptil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	451473-73-7
14		N-fenil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	104857-16-1

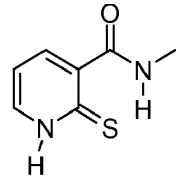
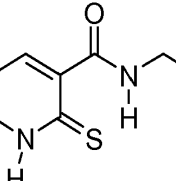
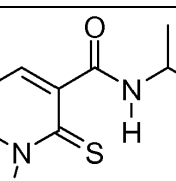
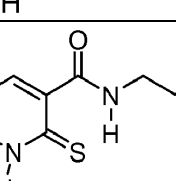
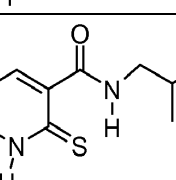
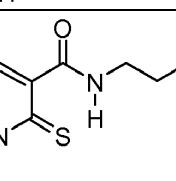
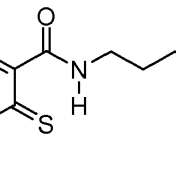


Nº	Estructura	Denominación química	Nº CAS
15		N-bencil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	91859-79-9
16		N-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	923682-88-6
17		N-(3-etoxypropil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	1061763-97-02
18		N-(2-amino-2-oxoetil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	497262-18-7
19		N-(2-hidroxi)etil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	
20		N,N-bis(2-hidroxi)etil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	
21		N-(2,3-dihidroxi)propil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	
22		N-(1,3-dihidroxi)propan-2-il)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	

Nº	Estructura	Denominación química	Nº CAS
23		N-etil-N-(2-hidroxietyl)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	
24		N-(3-hidroxiopropil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	
25		N-[2-(2-hidroxietoxi)etyl]-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	
26		N-(3-metoxiopropil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	
27		N,N-dietil-2-mercaptocotinamida	121050-20-2
28		N-[(2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonyl]alaninato de etilo	
29		N-[(2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonyl]fenilalaninato de etilo	

Nº	Estructura	Denominación química	Nº CAS
30		N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	

Entre estos compuestos, se prefieren más particularmente los compuestos siguientes:

Nº	Estructura	Denominación química
1		N-metil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
2		N-etil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
3		N-isopropil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
4		N-propil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
5		N-(2-metilpropil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
6		N-butil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
7		N-pentil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Nº	Estructura	Denominación química
11		N-ciclopentil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
12		N-ciclohexil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
13		N-cicloheptil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
15		N-bencil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
16		N-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
19		N-(2-hidroxietyl)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
20		N,N-bis(2-hidroxietyl)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
21		N-(2,3-dihidroxiopropil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
23		N-etyl-N-(2-hidroxietyl)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
27		N,N-dietyl-2-mercaptonicotinamida

y también sus sales, sus isómeros ópticos y sus solvatos.

Los compuestos 1 y 10 se describen en la solicitud EP-A-298752 como intermedios de síntesis.

5 Los compuestos 2 a 8, 11 y 12 se describen en el documento FR-A-2555450.

El compuesto 14 se describe en el artículo de A. Monge, V. Martínez-Merino; Synthesis of 2-substituted 3-Oxoisothiazolo[5,4-b]pyridines; J. heterocyclic. Chem, 22, 1353 (1985).

10 Los compuestos 4, 6, 7 y 15 se describen en el artículo de A. Dunn, R. Norrie; Synthesis of pyrido-1,3-thiazines; Zeitschrift fur chemie 1988, vol 28, Nº 6, p. 212/214.

El compuesto 14 se describe en el artículo de A. Monge, V. Martínez-Merino; Synthesis of 2-substituted 3-Oxoisothiazolo[5,4-b]pyridines; J. heterocyclic. Chem, 22, 1353 (1985).

15 El compuesto 18 se describe en el documento WO-A-03/014062.

El compuesto 27 se describe en el documento EP 298752.

20 Los compuestos 2, 7, 12, 16, 21 y 27 son los más particularmente preferidos.

Los compuestos de fórmula (I) y/o (I') según la invención son de uso bastante particular en el sector de la cosmética.

25 La composición utilizada según la invención comprende un compuesto de fórmula (I) y/o (I') tal como se ha descrito anteriormente, en un medio fisiológicamente aceptable.

El compuesto (I) y/o (I') puede estar presente en la composición utilizada según la invención en una cantidad que puede encontrarse entre el 0,01 y el 10% en peso, preferentemente entre el 0,1 y el 5% en peso, en particular del 0,5 al 3% en peso, con respecto al peso total de la composición.

30 Se entiende que el término "medio fisiológicamente aceptable" significa un medio que es compatible con materiales de queratina de seres humanos, tales como la piel del cuerpo o de la cara, los labios, las membranas mucosas, las pestañas, las uñas, el cuero cabelludo y/o el cabello.

35 La composición utilizada según la invención puede comprender así todos los coadyuvantes que se emplean comúnmente en el sector de la cosmética.

40 Pueden mencionarse, en particular, agua; disolventes orgánicos, en particular alcoholes C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; aceites, en particular aceites de hidrocarburos, aceites de silicona; ceras, pigmentos, materiales de carga, colorantes, tensioactivos, emulsionantes; agentes activos cosméticos, filtros UV, polímeros, espesantes, conservantes, fragancias, bactericidas, absorbentes de olores y antioxidantes.

45 Estos coadyuvantes cosméticos opcionales pueden estar presentes en la composición en una proporción del 0,001 al 80% en peso, en particular del 0,1 al 40% en peso, con respecto al peso total de la composición. En cualquier caso, estos coadyuvantes, y también las proporciones de los mismos, se elegirán por los expertos en la técnica de forma que las propiedades ventajosas de los compuestos según la invención no se vean afectadas, o no se vean afectadas sustancialmente, por la adición prevista.

50 Como agentes activos, será ventajoso introducir en la composición utilizada según la invención al menos un compuesto elegido de entre: agentes descamantes; calmantes, agentes fotoprotectores orgánicos o inorgánicos, humectantes; agentes despigmentantes o propigmentantes; agentes antiglicación; inhibidores de NO sintasa; agentes para estimular la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o prevenir la degradación de las mismas; agentes para estimular la proliferación de fibroblastos y/o queratinocitos o estimular la diferenciación de queratinocitos; relajantes musculares y/o agentes dermodescontractores; agentes tensores; agentes anticontaminación y/o captadores de radicales libres; agentes que actúan sobre la microcirculación; agentes que actúan sobre el metabolismo energético de las células; y mezclas de los mismos.

60 Ejemplos de dichos compuestos adicionales son: retinol y derivados del mismo tales como palmitato de retinilo; ácido ascórbico y derivados del mismo tales como ascorbilfosfato de magnesio y ascorbil-glucósido, tocoferol y derivados del mismo tales como acetato de tocoferilo; ácido nicotínico y precursores del mismo tales como nicotinamida; ubiquinona; glutatión y sus precursores, tales como ácido L-2-oxotiazolidina-4-carboxílico; extractos vegetales y, en particular, proteínas vegetales e hidrolizados de las mismas, y también hormonas vegetales; extractos marinos tales como extractos de algas; extractos bacterianos; sapogeninas tales como diosgenina y extractos de ñame silvestre que contienen las mismas; ceramidas; hidroxiácidos tales como ácido salicílico y ácido 5-n-octanoilsalicílico; resveratrol; oligopéptidos y pseudodipéptidos y derivados de acilo de los mismos; sales de manganeso y sales de magnesio, en particular los gluconatos; y mezclas de los mismos.

El término "agente descamante" tiene por objeto denotar cualquier compuesto capaz de actuar:

5 - directamente sobre la descamación promoviendo la exfoliación, tal como  $\beta$ -hidroxiácidos, en particular ácido salicílico y sus derivados (incluido el ácido 5-n-octanoilsalicílico);  $\alpha$ -hidroxiácidos, tales como ácido glicólico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico o ácido mandélico; urea; ácido gentísico; oligofucosas; ácido cinámico; extracto de *Saphora japonica*; resveratrol;

10 - o sobre las enzimas implicadas en la descamación o la degradación de corneodesmosomas, glucosidasas, enzima quimiotróptica del estrato córneo (SCCE) o incluso otras proteasas (tripsina, similares a quimotripsina). Se pueden mencionar agentes para quelar sales minerales: EDTA; ácido N-acil-N,N',N'-etilendiaminotriacético; compuestos aminosulfónicos y en particular ácido (N-2-hidroxiethylpiperazina-N-2-etano)sulfónico (HEPES); derivados del ácido 2-oxotiazolidina-4-carboxílico (procisteína); derivados de alfa-aminoácidos de tipo glicina (como se describen en el documento EP-0 852 949) y también metilglicinadiacetato de sodio comercializado por BASF con la denominación comercial Trilon M); miel; derivados de azúcar tales como O-octanoil-6-D-maltosa y N-acetilglucosamina.

Los agentes descamantes generalmente están presentes en la composición según la invención en proporciones que varían del 0,01 al 15% en peso, preferentemente del 0,1 al 10% en peso, con respecto al peso total de la composición.

20 Como calmantes que se pueden utilizar en la composición según la invención se pueden mencionar: triterpenos pentacíclicos y extractos de plantas (por ejemplo *Glycyrrhiza glabra*) que los contienen, por ejemplo, ácido  $\beta$ -glicirretínico y sus sales y/o derivados (monoglucuronido de ácido glicirretínico, glicirretinato de estearilo, ácido 3-estearoiloxiglicirretínico), ácido ursólico y sus sales, ácido oleanólico y sus sales, ácido betulínico y sus sales, un extracto de *Paeonia suffruticosa* y/o *lactiflora*, sales de ácido salicílico y, en particular, salicilato de zinc, ficosacáridos de la empresa Codif, un extracto de *Laminaria saccharina*, aceite de canola, bisabolol y extractos de manzanilla, alantoína, Sepivital EPC (diéster fosfórico de vitamina E y C) de SEPPIC, aceites omega-3 insaturados tales como el aceite de rosa mosquéea, aceite de grosella negra, aceite de Ecchium, aceite de pescado, extractos de plancton, capiloilglicina, Seppicalm VG (palmitoilprolina sódica y *Nymphaea alba*) de SEPPIC, un extracto de *Pygeum*, un extracto de *Boswellia serrata*, un extracto de *Centipeda cunnighami*, un extracto de *Helianthus annuus*, un extracto de *Linum usitatissimum*, tocotrienoles, extractos de *Cola nitida*, piperonal, un extracto de clavo, un extracto de *Epilobium angustifolium*, aloe vera, un extracto de *Bacopa moniera*, fitoesteroles, cortisona, hidrocortisona, indometacina y betametasona.

Los calmantes están presentes generalmente en la composición utilizada según la invención en proporciones que varían del 0,01 al 15% en peso, preferentemente del 0,1 al 10% en peso, con respecto al peso total de la composición.

35 Los agentes fotoprotectores orgánicos se seleccionan en particular de entre antranilatós; derivados cinámicos; derivados de dibenzoilmetano; derivados salicílicos, derivados de alcanfor; derivados de triazina tales como los descritos en las solicitudes de patente US4367390, EP863145, EP517104, EP570838, EP796851, EP775698, EP878469, EP933376, EP507691, EP507692, EP790243 y EP944624; derivados de benzofenona; derivados de  $\beta,\beta$ -difenilacrilato; derivados de benzotriazol; derivados de benzalmalonato; derivados de bencimidazol; imidazolinás; derivados de bis-benzoazolilo como se describen en las patentes EP669323 y US 2.463.264; derivados de ácido p-aminobenzoico (PABA); derivados de metilénbis(hidroxifenilbenzotriazol) como se describen en las solicitudes US5237071, US5166355, GB2303549, DE19726184 y EP893119; polímeros de filtro y siliconas de filtro tales como los descritos en particular en la solicitud WO-93/04665; y dímeros derivados de  $\alpha$ -alquilestireno tal como los descritos en la solicitud de patente DE 19855649.

50 Los agentes fotoprotectores inorgánicos se pueden elegir en particular de entre pigmentos o nanopigmentos de óxido metálico recubiertos o no recubiertos (tamaño promedio de las partículas primarias generalmente de entre 5 nm y 100 nm, preferentemente de entre 10 nm y 50 nm), por ejemplo nanopigmentos de óxido de titanio (amorfos o cristalizados en forma de rutilo y/o anatasa), de óxido de hierro, de óxido de zinc, de óxido de circonio u óxido de cerio, que son todos agentes fotoprotectores UV bien conocidos. También son agentes de recubrimiento convencionales la alúmina y/o el estearato de aluminio. Dichos nanopigmentos de óxido metálico recubiertos o no recubiertos se describen en particular en las solicitudes de patente EP518772 y EP518773.

55 Los agentes fotoprotectores están presentes generalmente en la composición utilizada según la invención en proporciones que varían del 0,1 al 20% en peso, preferentemente del 0,2 al 15% en peso, con respecto al peso total de la composición.

60 La composición utilizada según la invención puede encontrarse en cualquiera de las formas galénicas normalmente utilizadas en el sector de la cosmética, y en particular en forma de una solución acuosa o alcohólica-acuosa opcionalmente gelificada, una dispersión, opcionalmente una dispersión bifásica, de tipo loción, una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite o múltiple (W/O/W u O/W/O), un gel acuoso, una dispersión de aceite en una fase acuosa por medio de esférulas, siendo posible que estas esférulas sean nanopartículas poliméricas tales como nanoesferas y nanocápsulas o, mejor aún, vesículas lipídicas de tipo iónico y/o no iónico; o geles acuosos u oleosos. Estas composiciones se preparan según los procedimientos habituales. Según la presente invención, se utiliza preferentemente una composición en forma de una emulsión, en particular una emulsión de aceite en agua.

5 La composición utilizada según la invención puede constituir una composición para el cuidado de la piel, y en particular una crema de limpieza, de protección, de tratamiento o de cuidado para la cara, las manos, los pies, los pliegues anatómicos principales o el cuerpo (por ejemplo, cremas de día, cremas de noche, cremas desmaquillantes, cremas de base, cremas antisolares); una base fluida, una leche desmaquillante, una leche corporal protectora o de cuidado o una leche antisolar; una loción, un gel o una espuma para el cuidado de la piel, tal como una loción limpiadora.

La invención se ilustra con mayor detalle mediante los ejemplos no limitantes siguientes.

10 **Ejemplos 1 a 4:** Demostración de la actividad sobre melanogénesis constitutiva

Un ensayo biológico demostró la actividad despigmentante de 7 compuestos de fórmula (I) (compuestos 2, 7, 12, 16, 19, 21 y 27).

15 El efecto modulador de cada compuesto sobre la melanogénesis se midió según el procedimiento descrito en el documento FR-A-2734825 y también en el artículo de R.Schmidt, P. Krien y M. Régnier, Anal. Biochem., 235 (2), 113-18, 1996. Este ensayo se lleva a cabo en un cocultivo de queratinocitos y melanocitos.

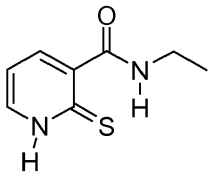
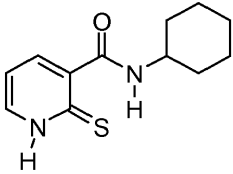
Para los compuestos sometidos a ensayo, se determinó lo siguiente:

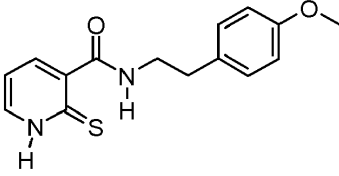
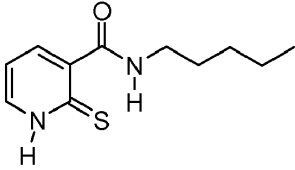
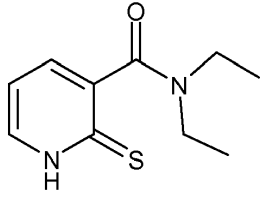
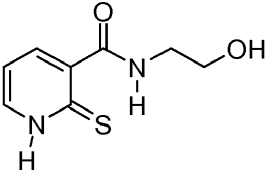
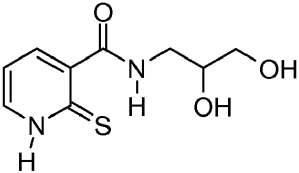
- 20 - la citotoxicidad, estimando la incorporación de leucina,
- la actividad inhibidora de la síntesis de melanina, estimando la relación entre la incorporación de tiouracilo y la incorporación de leucina, con respecto al 100% del control (el control corresponde al ensayo realizado sin el compuesto de ensayo). Se determinaron los valores de CI50 (concentración para la que se inhibe el 50% de la síntesis de melanina).
- 25

El ensayo se realizó también con arbutina, niacinamida y ácido kójico, que son compuestos despigmentantes conocidos.

30

Los resultados se recopilan en la tabla siguiente:

Compuesto	Citotoxicidad en cocultivo	CI50
Arbutina	No citotóxico	No lograda (o superior a 500 $\mu\text{M}$ )
Ácido kójico	100 $\mu\text{M}$	No lograda (o superior a 500 $\mu\text{M}$ )
Niacinamida	No citotóxico	No lograda
Compuesto 2 	No citotóxico	4,9 $\mu\text{M}$
Compuesto 12 	No citotóxico	37 $\mu\text{M}$

Compuesto	Citotoxicidad en cocultivo	CI50
<p>Compuesto 16</p> 	100 $\mu$ M	25 $\mu$ M
<p>Compuesto 7</p> 	No citotóxico	32 $\mu$ M
<p>Compuesto 27</p> 	No citotóxico	29 $\mu$ M
<p>Compuesto 19</p> 	No citotóxico	410 $\mu$ M
<p>Compuesto 21</p> 	No citotóxico	128 $\mu$ M

Por lo tanto, los compuestos 2, 7, 12, 16, 19, 21 y 27 demuestran su eficacia en la inhibición de la melanogénesis y, además, son más eficaces que la arbutina, el ácido kójico y la niacinamida.

5 El compuesto 2 es el compuesto más eficaz.

#### Ejemplo 5

Se prepara un gel despigmentante para la piel, que comprende (% en peso):

10

Compuesto 2	2%
carbómero (Carbopol 981 de Lubrizol)	1%
conservante	qs
agua	qs hasta el 100%



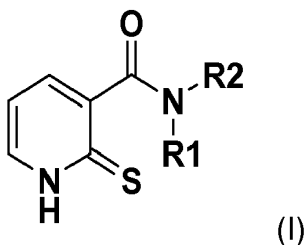
Cuando se aplica a la piel, la composición posibilita que las manchas marrones se desvanezcan.

Se prepara una composición similar con el compuesto 3 o el compuesto 11 o el compuesto 16.

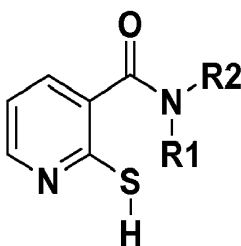
5

## REIVINDICACIONES

1. Proceso cosmético no terapéutico para despigmentar, aclarar y/o blanquear materiales de queratina, que comprende la aplicación de una composición cosmética que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I):



o su forma tautómera de fórmula (I'):



en las que:

R<sub>1</sub> denota un radical elegido de entre:

- a) un átomo de hidrógeno;
- b) un grupo alquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ramificado o insaturado C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más grupos OR<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> denota un radical elegido de entre:

- a) un grupo alquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ramificado o C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cíclico, opcionalmente interrumpido con uno o más átomos de oxígeno, y/o que opcionalmente contiene uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos de entre:

i) -OR<sub>3</sub>,

ii) -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>,

iii) -CONHR<sub>3</sub>,

iv) -COOR<sub>3</sub>;

b) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

c) un grupo alquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

en los que R<sub>3</sub> denota un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado;

en los que R<sub>4</sub> denota un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado.

y también sus sales, sus isómeros ópticos y sus racematos.

2. Proceso según la reivindicación 1, en el que:

R<sub>1</sub> denota un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo;

R<sub>2</sub> denota un radical elegido de entre:

a) un grupo alquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ramificado o C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> cíclico, opcionalmente interrumpido con un átomo de oxígeno y/o que opcionalmente contiene un grupo -CONH<sub>2</sub> y/u opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo;

b) un grupo fenilo;

c) un grupo alquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales hidroxilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

3. Proceso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que:

R<sub>1</sub> denota un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>2</sub> denota un grupo hidrocarburo alquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ramificado o C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cíclico, opcionalmente interrumpido con un átomo de oxígeno y/o que opcionalmente contiene un grupo -CONH<sub>2</sub> y/u opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo fenilo; o un grupo alquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con un radical fenilo a su vez opcionalmente sustituido con uno o más radicales hidroxilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

4. Proceso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (I) se elige de entre los compuestos siguientes:

N-metil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-etil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-isopropil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-propil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-(2-metilpropil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-butil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-pentil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-octil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-nonil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N,N-dimetil-2-mercaptonicotinamida;

N-ciclopentil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-ciclohexil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-cicloheptil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-fenil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-bencil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-(3-etoxipropil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-(2-amino-2-oxoetil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

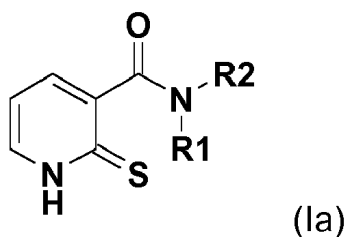
N-(2-hidroxi-etil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N,N-bis(2-hidroxi-etil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

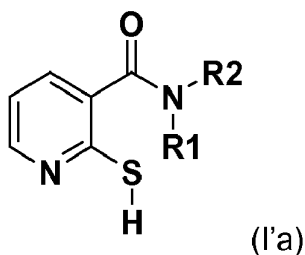
N-(2,3-dihidroxi-propil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-(1,3-dihidroxi-propan-2-il)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

- N-etil-N-(2-hidroxietil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;  
 N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;  
 5 N-(3-hidroxipropil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;  
 N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;  
 10 N-(3-metoxipropil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;  
 N,N-dietil-2-mercaptonicotinamida;  
 N-[(2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonil]alaninato de etilo;  
 15 N-[(2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonil]fenilalaninato de etilo;  
 N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida.
5. Proceso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (I) se elige de entre los  
 20 compuestos siguientes:
- N-metil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;  
 N-etil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;  
 25 N-isopropil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;  
 N-propil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;  
 30 N-(2-metilpropil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;  
 N-butil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;  
 N-pentil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;  
 35 N-ciclopentil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;  
 N-ciclohexil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;  
 40 N-cicloheptil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;  
 N-bencil-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;  
 N-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;  
 45 N-(2-hidroxietil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;  
 N,N-bis(2-hidroxietil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;  
 50 N-(2,3-dihidroxipropil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;  
 N-etil-N-(2-hidroxietil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;  
 N,N-dietil-2-mercaptonicotinamida.  
 55
6. Proceso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (I) está presente, solo o  
 en forma de mezcla, en la composición, en una cantidad de entre el 0,01 y el 10% en peso, con respecto al peso total  
 de composición.
- 60 7. Proceso según una de las reivindicaciones anteriores, para despigmentar, aclarar o blanquear la piel.
8. Uso cosmético no terapéutico de un compuesto de fórmula (I) tal como se define según una cualquiera de las  
 reivindicaciones 1 a 5, como un agente blanqueante, aclarante y/o despigmentante para materiales de queratina.
- 65 9. Compuestos de fórmula (Ia):



o su forma tautomérica de fórmula (I'a):



5 en las que:

- cuando R<sub>1</sub> denota un átomo de hidrógeno, entonces

10 R<sub>2</sub> denota un radical elegido de entre alquilos C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> insaturados, alquilos C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> ramificados, sustituidos con uno o más grupos -OR<sub>3</sub> idénticos o diferentes, en los que R<sub>3</sub> denota un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o insaturado C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>;

15 R<sub>2</sub> denota un radical elegido de entre alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-arilos sustituidos con uno o más grupos -OR<sub>3</sub> idénticos o diferentes, en los que R<sub>3</sub> denota un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o insaturado C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>;

R<sub>2</sub> denota un radical elegido de entre C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> saturado lineal sustituido con uno o más grupos -OR<sub>3</sub> idénticos o diferentes, en los que R<sub>3</sub> denota un grupo hidrocarburo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o insaturado C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>;

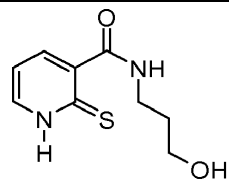
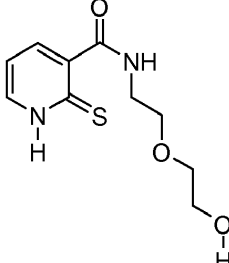
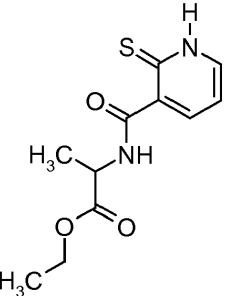
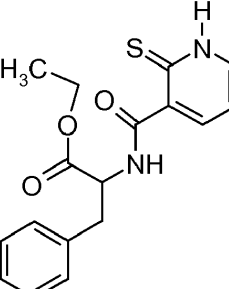
20 - cuando R<sub>1</sub> denota un grupo alquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ramificado o insaturado C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más grupos -OR<sub>3</sub>, entonces R<sub>2</sub> denota un radical elegido de entre:

25 a) un grupo alquilo saturado C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> ramificado o C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cíclico, opcionalmente interrumpido con uno o más átomos de oxígeno, y/o que opcionalmente contiene uno o más grupos -OR<sub>3</sub> idénticos o diferentes,

en los que R<sub>3</sub> denota un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo, opcionalmente hidroxilado, saturado C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado,

30 y los compuestos siguientes

21		N-(2,3-dihidroxiopropil)-2-tio-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
22		N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-2-tio-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

24		N-(3-hidroxipropil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
25		N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
28		N-[(2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonil]alaninato de etilo
29		N-[(2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonil]fenilalaninato de etilo

y también sus sales, sus isómeros ópticos y sus racematos.

con la condición de que

5

- cuando R<sub>1</sub> denota un átomo de hidrógeno, entonces

R<sub>2</sub> no denota un radical elegido de entre alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

10

10. Compuestos de fórmula (Ia) o (I'a) según la reivindicación anterior, para los que:

- cuando R<sub>1</sub> denota un átomo de hidrógeno, entonces

15

R<sub>2</sub> denota un radical elegido de entre alquilos C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> insaturados, alquilos C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> ramificados, sustituidos con uno o más grupos -OR<sub>3</sub> idénticos o diferentes, y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-fenilos sustituidos con uno o más grupos -OR<sub>3</sub> idénticos o diferentes, en los que R<sub>3</sub> denota un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o insaturado C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>;

20

R<sub>2</sub> denota un radical elegido de entre C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> lineal saturado sustituido con uno o más grupos -OR<sub>3</sub> idénticos o diferentes, en los que R<sub>3</sub> denota un grupo hidrocarburo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o insaturado C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>;

- cuando R<sub>1</sub> denota un grupo alquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ramificado o insaturado C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más grupos -OR<sub>3</sub>, entonces R<sub>2</sub> denota un radical elegido de entre:

a) un grupo alquilo saturado C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> ramificado o C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cíclico, opcionalmente interrumpido con uno o más átomos de oxígeno, y/o que opcionalmente contiene uno o más grupos -OR<sub>3</sub> idénticos o diferentes,

5 en los que R<sub>3</sub> denota un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo, opcionalmente hidroxilado, saturado C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado,

11. Compuestos de fórmula (Ia) o (I'a) según cualquiera de las reivindicaciones 9 y 10, para los que:

10 - cuando R<sub>1</sub> denota un grupo alquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ramificado o insaturado C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más grupos -OR<sub>3</sub>, entonces R<sub>2</sub> denota un radical elegido de entre:

a) un grupo alquilo saturado C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cíclico, opcionalmente interrumpido con uno o más átomos de oxígeno, y/o que opcionalmente contiene uno o más grupos -OR<sub>3</sub> idénticos o diferentes,

15 en los que R<sub>3</sub> denota un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo, opcionalmente hidroxilado, saturado C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado.

12. Compuestos de fórmula (Ia) o (I'a) según cualquiera de las reivindicaciones 9 y 10, elegidos de entre:

20 N,N-bis(2-hidroxietil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-(2,3-dihidroxiopropil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

25 N-etil-N-(2-hidroxietil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida.